

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Dezember 2001 (13.12.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/94300 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 275/34,
C07D 295/08, 307/38, A61K 31/19, 31/215, 31/34, A61P
3/10

BARJNGHAUS, Karl-Heinz; Weingartenstrasse 31,
61200 Wölfersheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06030

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2001 (26.05.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(30) Angaben zur Priorität:

100 28 175.3 9. Juni 2000 (09.06.2000) DE
101 16 768.7 4. April 2001 (04.04.2001) DE

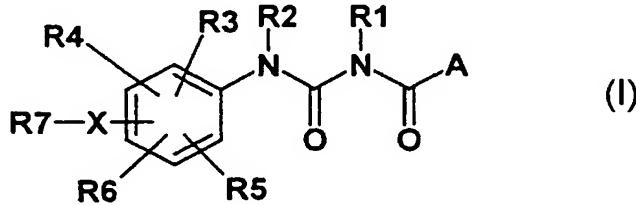
(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: DEFOSA, Elisabeth; Stolzwiese 20, 65510
Idstein (DE). KLABUNDE, Thomas; Liederbacher
Str. 1, 65929 Frankfurt (DE). BURGER, Hans-Joerg;
Am Kreishaus 8A, 65719 Hofheim (DE). HERLING,
Andreas; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE).

(54) Title: ACYLPHENYL UREA DERIVATIVES, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS
A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: ACYLPHENYLHARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VER-
WENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

WO 01/94300 A1



che Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Typ II Diabetes.

(57) Abstract: The invention relates to acylphenyl urea derivatives and the physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives thereof. Such compounds correspond to the formula (I) wherein the radicals have the cited meanings. The invention also relates to a method for producing said compounds. Said compounds can be used, for example, for treating Type II diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Acylphenylharnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Typ II Diabetes.

Beschreibung

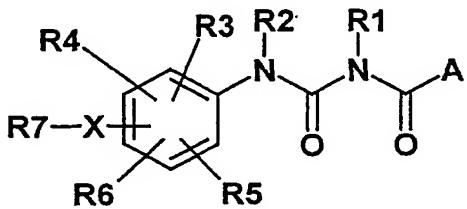
Acylphenylharnstoffderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als
5 Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Acylphenylharnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es sind bereits Acylphenylharnstoffderivate als Insektizide im Stand der Technik beschrieben (EP 0 136 745, EP 0 167 197, DE 29 26 480, J. Agric. Food Chem. 1999, 47, 3116-3424).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die
15 eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20

I

worin bedeuten

A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach
 25 substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-
 Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-
 Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂,
 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-
 Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-
 COO(C₁-C₇)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH(C₂-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

5 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

10 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15 X O, S;

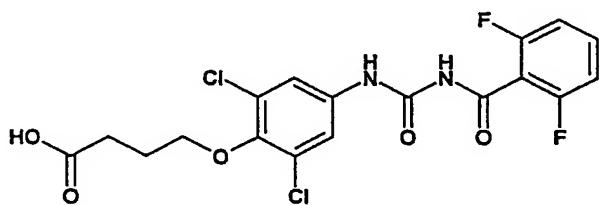
20 R7 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COOH, (C₆-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-B;

25 B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl-methyl oder Furyl, worin Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl-methyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl oder Furyl jeweils bis

zu zweimal mit Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

wobei die Verbindungen der Formel



10 sowie Verbindungen der Formel I worin die Reste gleichzeitig bedeuten

- A Phenyl;
- X O;
- R1 H;
- 15 R7 -(C₁-C₄)-Alkyl-B;
- B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroaryl;

ausgenommen sind.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH(C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

5 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

10 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15 X O, S;

20 R7 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COOH, (C₆-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-B;

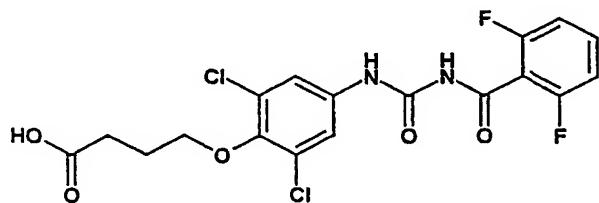
25 B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl-methyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl-methyl oder Furyl, worin Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl oder Furyl jeweils

30

bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

wobei die Verbindungen der Formel



sowie Verbindungen der Formel I worin die Reste gleichzeitig bedeuten

10

- A Phenyl;
- X O;
- R1 H;
- R7 -(C₁-C₄)-Alkyl-B;

15 B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroaryl;

ausgenommen sind.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- A Phenyl, wobei der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

25

- R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;

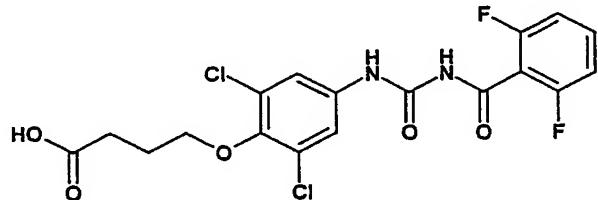
- R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, Cl, F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, -COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

X O;

10 R7 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COOH, (C₆-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-
5 Alkylen-CONH₂;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

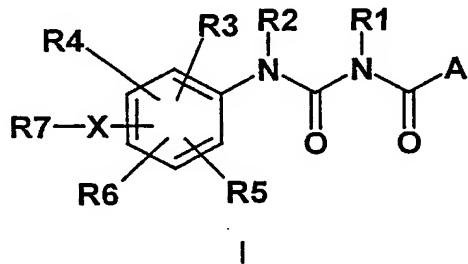
wobei die Verbindungen der Formel



10

ausgenommen ist.

15 Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung der Verbindungen der Formel
I



worin bedeuten

20 A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach
substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-
Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-
Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂,
(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-
25 Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-
COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

5

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

10

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15

20

X O, S;

25

R7

(C₁-C₁₀)-Alkylen-COOH, (C₁-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-B;

30

B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl oder Furyl, worin Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl oder Furyl jeweils bis zu

zweimal mit Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

5 sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikamentes zur Senkung des Blutzuckerspiegels und Behandlung von Typ II Diabetes.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und 10 Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A und B können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit 15 gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, 20 Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie 25 Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher 30 Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven 5 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer 10 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle 15 polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate 20 und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten 25 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute 30 verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können

Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I 5 selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides 10 sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten 15 pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, 20 rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und 25 dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

30

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, 5 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger 10 hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, 15 gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inertem flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

20 Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie 25 Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers 30 sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die

Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

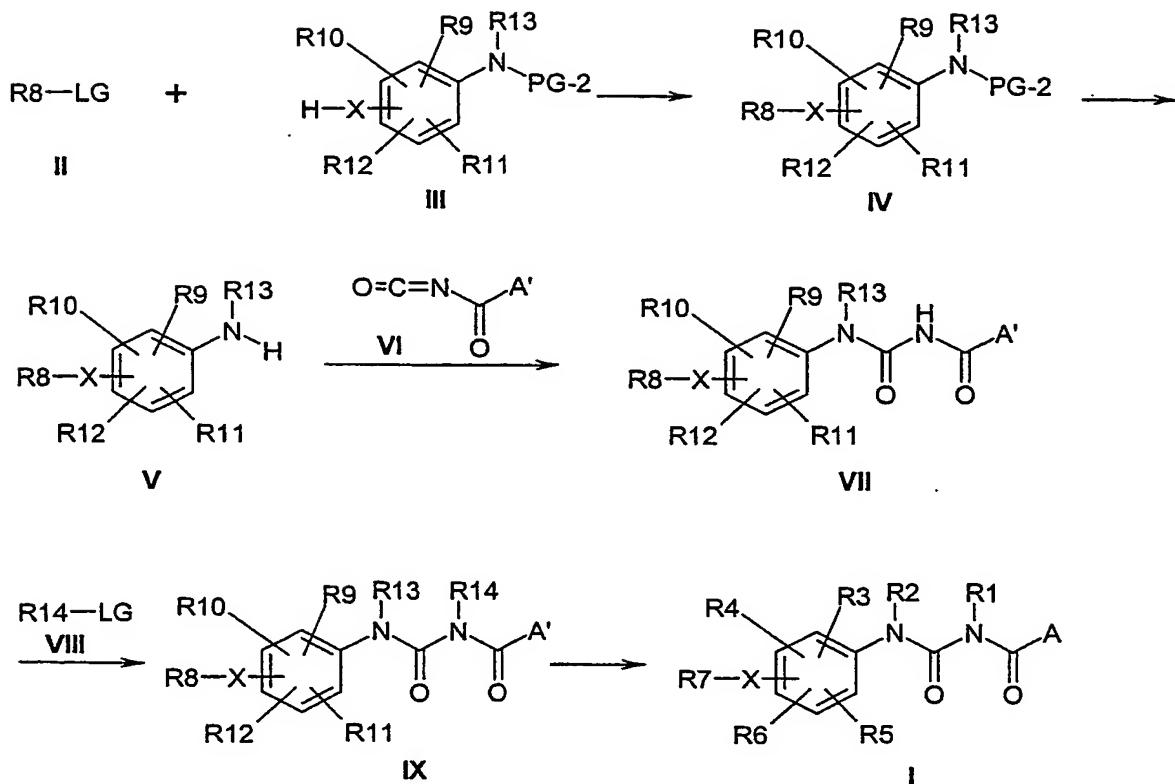
5 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

10

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im 15 allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster 20 vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit 25 kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die 30 Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel II,

5

R8-LG (II)

in denen

R8 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COO-(PG-1), (C₆-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-(PG-2)₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N-(PG-2)₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-B'

darstellt, worin

PG-1 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Ester, wie zum Beispiel (C₁-C₆)-Alkyl,

15 Benzyl oder p-Methoxybenzyl, und

PG-2 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Aminogruppen, wie zum Beispiel (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-

alkyloxycarbonyl, die entweder beide Wasserstoffe oder nur ein Wasserstoffatom der Aminogruppe ersetzt, und

B' (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl,

5 Morpholinyl, Pyridyl und Furyl worin Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl und Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, COO-(PG-1), COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-(PG-2)₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(PG-3), O-(C₁-C₆)-Alkyl

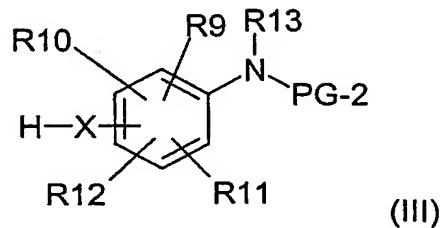
10 substituiert sein können

worin PG-3 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Alkohole, wie zum Beispiel Benzyl, Allyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuryl, darstellt, und

LG eine allgemein bekannte Austrittsgruppe, wie zum Beispiel Halogen,

15 Arylsulfonyloxy oder Alkylsulfonyloxy, darstellt,

mit Anilinen der allgemeinen Formel III



20

in denen X und PG-2 die oben beschriebene Bedeutung haben und

R9, R10, R11, R12 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, O-(PG-3), CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-

25 Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N-(PG-2)₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(PG-1), COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-(PG-2)₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N-(PG-2)₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-

CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, O-(PG-3), (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COO-(PG-1), COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CON-(PG-2)₂ substituiert sein kann;

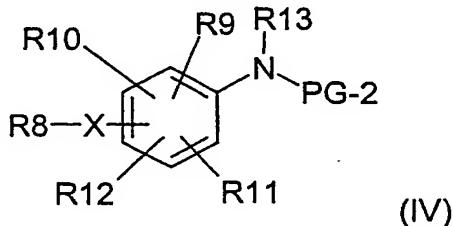
5 R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(PG-1), (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl darstellt,

wobei PG-1, PG-2 und PG-3 die oben beschriebene Bedeutung haben

10

unter Verwendung einer Base, wie zum Beispiel Kalium- oder Cäsiumkarbonat, in einem organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Aceton oder Dimethylformamid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV

15



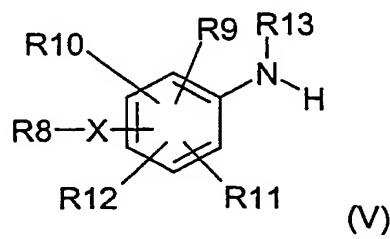
in denen X, R8, R9, R10, R11, R12, R13 und PG-2 die oben beschriebene Bedeutung haben,

alkyliert, die Reaktionszeiten betragen zwischen 2 und 24 Stunden und die

20 Reaktionstemperatur liegt zwischen 10°C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels,

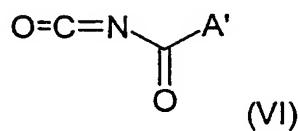
anschließend werden durch selektive Abspaltung der Schutzgruppe PG-2 Verbindungen der allgemeinen Formel V

25



in denen X, R8, R9, R10, R11, R12, und R13 die oben aufgeführten Bedeutungen haben, erhalten,

Verbindungen der allgemeinen Formel V werden mit Isocyanaten der allgemeinen 5 Formel VI



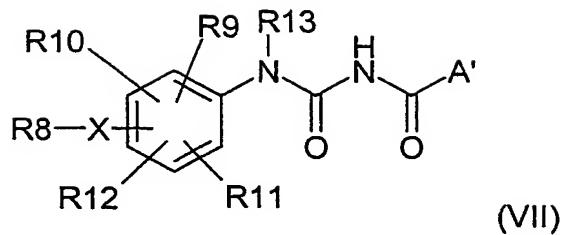
in denen

10 A' Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, O-(PG-3), CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N-(PG-2)₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(PG-1), (C₀-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-alkyl, CON-(PG-2)₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N-(PG-2)₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, O-(PG-3), (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COO-(PG-1), COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CON-(PG-2)₂ substituiert sein kann,

wobei PG-1, PG-2 und PG-3 die oben beschriebene Bedeutung haben, darstellt

25 in wasserfreien organischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Benzol, Toluol oder Acetonitril, unter Schutzgasatmosphäre bei Reaktionstemperaturen zwischen 10°C und der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII

17



in denen X, R8, R9, R10, R11, R12, R13 und A' die oben beschrieben Bedeutung haben.

5 umgesetzt,

die Verbindungen der allgemeinen Formel VII können, falls R1 in Verbindungen der allgemeinen Formel I kein Wasserstoffatom darstellt, durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

10

R14-LG (VIII)

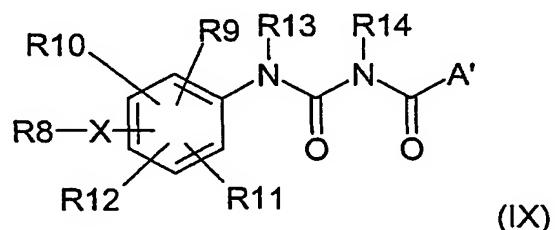
in denen LG die oben beschriebene Bedeutung hat und

R14 H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(PG-1), (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl

15 wobei PG-1 die oben beschriebene Bedeutung hat,

unter Verwendung einer Base, wie zum Beispiel 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, in organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Dichlormethan oder Acetonitril, zu Verbindungen der allgemeinen Formel IX

20



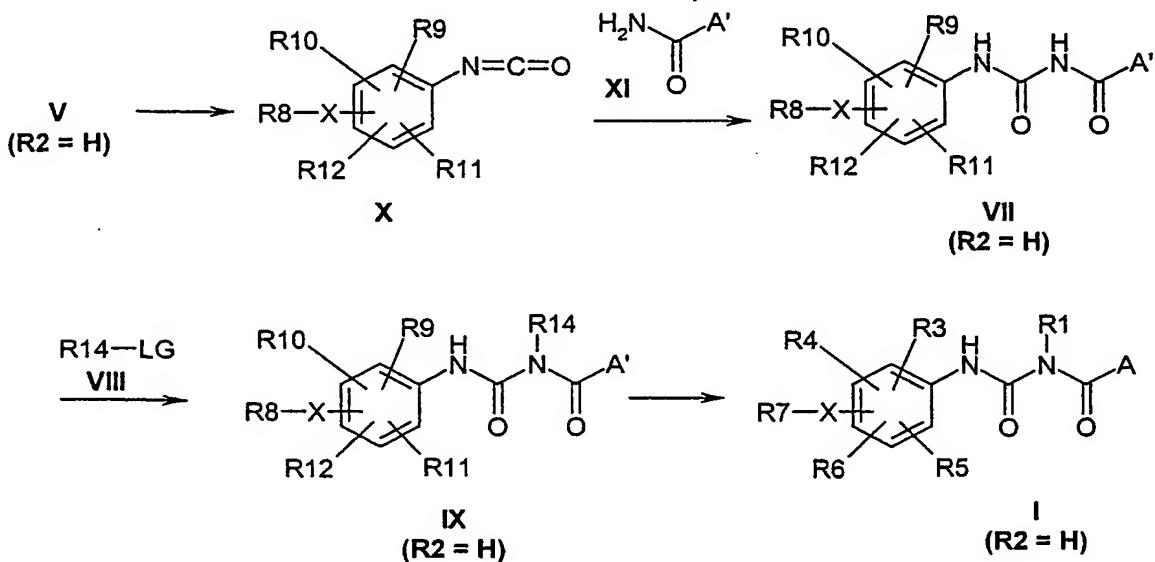
in denen X, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 und A' die oben beschriebenen Bedeutung haben,

alkyliert werden,

und nach literaturbekannter Abspaltung aller eventuell vorhandenen Schutzgruppen in den Resten R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, A' und B' erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Überführung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in deren Salze erfolgt durch Zugabe eines Äquivalentes der entsprechenden Säure oder 5 Base in einem organischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Acetonitril oder Dioxan oder in Wasser und durch anschließende Entfernung des Lösungsmittels.

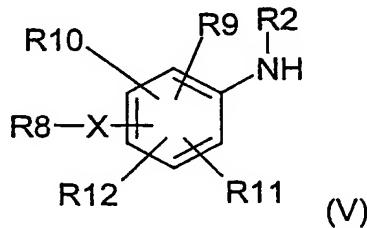
Eine weitere Möglichkeit Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R2 ein Wasserstoffatom darstellt, herzustellen ist im folgenden Schema dargestellt:

10

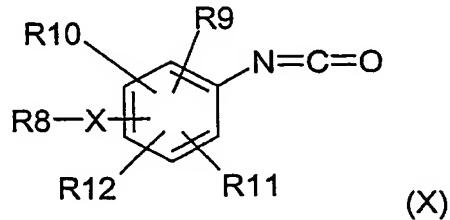


dabei werden Verbindungen der allgemeinen Formel V, in denen R2 ein Wasserstoffatom darstellt,

15



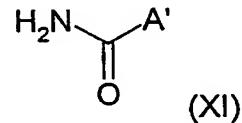
und X, R8, R9, R19, R11 und R12 die oben beschriebene Bedeutung haben, in Isocyanate der allgemeinen Formel X



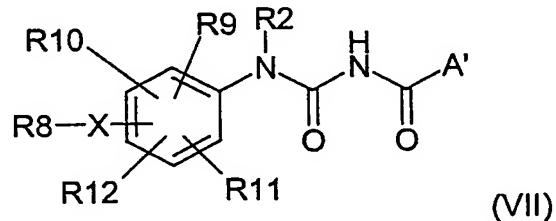
5

nach bekannten Methoden, wie zum Beispiel der Umsetzung mit Oxalylchlorid in organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel 1,2-Dichlorethan oder Dichlormethan, bei Reaktionstemperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels umgewandelt,

10 die Isocyanate der allgemeinen Formel X bringt man mit Amiden der allgemeinen Formel XI



15 in denen A' die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Reaktion und erhält Verbindungen der allgemeinen Formel VII in denen R2 ein Wasserstoffatom darstellt,



20

und X, R8, R9, R10, R11 und R12 die oben beschriebene Bedeutung haben, Verbindungen der allgemeinen Formel VII können, wenn R1 kein Wasserstoffatom darstellt, wie bereits oben beschrieben durch Alkylierung mit Verbindungen der

20

allgemeinen Formel VIII zu Verbindungen der allgemeinen Formel IX, und, falls notwendig, durch anschließende Abspaltung der Schutzgruppen in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Überführung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in deren Salze erfolgt durch Zugabe eines Äquivalentes der 5 entsprechenden Säure oder Base in einem organischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Acetonitril oder Dioxan oder in Wasser und durch anschließende Entfernung des Lösungsmittels.

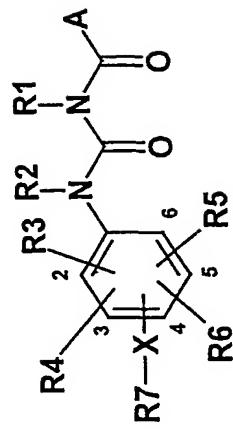
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne 10 diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

15

20

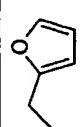
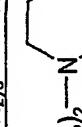
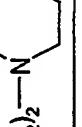
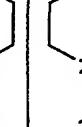
25

Tabelle 1: Beispiele



Formel I

Bsp.	A	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	X	Salz	Fp. [°C]	MS*
1	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	-	164	ok
2	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COONa}$	4-O	-	177-179	ok
3	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	Bis-2-hydroxyethylamin	ok	
4	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	163-165	ok
5	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	Lysin	170-172	ok
6	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-H	$\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	4-S	-	168-169	ok
7	Phenyl-2,6-F ₂	H	H	H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	4-S	-	152	ok
8	Phenyl	H	H	H	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ cyclohexyl	4-O	Fumarsäure	182	ok
9	Phenyl	CH_3	H	H	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ cyclohexyl	4-O	HCl	82	ok

10	Phenyl-2-Cl	H	COCH ₃	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	137-139	ok
11	Phenyl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	189-191	ok
12	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	202-204	ok
13	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOC ₂ H ₅	4-O	-	119-121	ok
14	Phenyl-4-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	188-190	ok
15	Phenyl-3-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	210-214	ok
16	Phenyl-2-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	147-151	ok
17	Phenyl-2-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	149-153	ok
18	Phenyl-2,3-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	170-172	ok
19	Phenyl-2-F	H	H	H	H	H				-	139-143	
20	Phenyl-2,6-F ₂	H	H	H	H	H				-	162-163	
21	Phenyl-2,6-F ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-S	-	152	
22	Phenyl-2-Cl	H	H	H	H	H					125-126	
23	Phenyl-3-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	136	ok
24	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-O	-	189	ok
25	Phenyl-3-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N 	4-O	-	204	ok
26	Phenyl-2,3-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N 	4-O	-	182	ok
27	Phenyl-3-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N 	4-O	-	176	ok

28	Phenyl-2-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ Cyclohexyl	4-O	-	-	144	ok
29	Phenyl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ Cyclohexyl	4-O	-	-	204	ok
30	Phenyl-4-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ Cyclohexyl	4-O	TFA	-	-	ok
31	Phenyl-2-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ Cyclohexyl	4-O	TFA	-	-	ok
32	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_3\text{-COOH}$	4-O	-	-	-	ok
33	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_4\text{-COOH}$	4-O	-	-	-	ok
34	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_6\text{-COOH}$	4-O	-	-	-	ok
35	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_7\text{-COOH}$	4-O	-	-	-	ok
36	Phenyl-2-Cl	CH ₃	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{-COOH}$	4-O	-	-	-	ok
37	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_3\text{-COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	-	-	ok
38	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_4\text{-COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	-	-	ok
39	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_6\text{-COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	-	-	ok
40	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_7\text{-COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-	-	-	ok

41	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin	ok
42	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin	ok
43	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin	ok
44	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin	ok
45	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -N(cyclohexyl)	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin	ok
46	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -N(cyclohexyl)	4-O	HCl	HCl	ok
47	Phenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin	ok
48	Phenyl-4-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin	ok
49	Phenyl-3-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-	propylamin	ok

50	Phenyl-4-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		ok
51	Phenyl-3-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		ok
52	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOK}$	4-O	-	-		ok
53	Phenyl-4-Br	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		ok
54	Phenyl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		ok
55	Phenyl-3-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		172
56	Phenyl-2-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		170
57	Phenyl-2,3-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		119
58	Phenyl-4-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		ok
59	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	propylamin		ok

								hydroxyethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	
60	Phenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -COOH	4-0
61	Phenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₄ -COOH	4-0
62	Phenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₆ -COOH	4-0
63	Phenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₇ -COOH	4-0
64	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-0
65	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-0
66	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-0
67	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₆ -COOH	4-0
68	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-0
69	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	3-0
70	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-0
71	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	3-0
72	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₆ -COOH	3-0
73	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	3-0
74	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-0
75	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-0
76	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-0
77	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₆ -COOH	4-0
78	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-0
79	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₃ -COOH	4-0
80	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₄ -COOH	4-0
81	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₅ -COOH	4-0
82	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₆ -COOH	4-0
83	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₇ -COOH	4-0
84	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ -COOH	3-0
85	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-0

86	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅ -COOH	3-O	-	ok
87	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇ -COOH	3-O	-	ok
88	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-	ok
89	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-	ok
90	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	ok
91	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	-	ok
92	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-	ok
93	Phenyl-3,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	ok
94	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N Cyclohexyl	4-O	HCl	ok
95	Phenyl-3-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N Cyclohexyl	4-O	HCl	ok
96	Phenyl-2,3-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N Cyclohexyl	4-O	HCl	ok
97	Phenyl-3-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N Cyclohexyl	4-O	HCl	ok
98	Phenyl-2-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N Cyclohexyl	4-O	HCl	ok
99	Phenyl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N Cyclohexyl	4-O	HCl	ok
100	Phenyl-3-SO ₂ CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	ok
101	Phenyl-2-SO ₂ CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	ok

102	Phenyl-2-Cl-4-SO ₂ CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
103	Phenyl-2,4-(CH ₃) ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
104	Phenyl-4-Cl-2-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
105	Phenyl-2-Cl-4-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
106	Phenyl-4-COOCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
107	Phenyl-4-SO ₂ CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
108	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N(cyclohexyl)	4-O	-	-	ok
109	Phenyl-4-Cl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
110	Phenyl-3-F-4-NO ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
111	Phenyl-2-COOCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
112	Phenyl-3-COOCH ₃ -5-NO ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
113	Phenyl-3-CF ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
114	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₆ -COOH	3-O	-	-	ok
115	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-	-	ok
116	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
117	Phenyl-4-CF ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
118	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -CONH ₂	4-O	-	-	ok
119	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-CH ₃	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-	-	ok
120	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-O	-	-	ok
121	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-O	-	-	ok

122	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-COOCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-	-	ok
123	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-	-	ok
124	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-chExyl	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-	-	ok
125	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-	-	ok
126	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-CH ₃	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
127	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	3-O	-	-	ok
128	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	3-O	-	-	ok
129	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-COOCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
130	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
131	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-chExyl	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
132	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
133	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	-	ok
134	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-CH ₃	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-	-	ok
135	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	3-O	-	-	ok
136	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	3-O	-	-	ok
137	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-COOCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-	-	ok
138	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-	-	ok
139	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-	-	ok
140	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-	-	ok
141	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-CH ₃	5-H	(CH ₂) ₉ -COOH	4-O	-	-	ok
142	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₉ -COOH	3-O	-	-	ok
143	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₉ -COOH	3-O	-	-	ok
144	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-COOCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₉ -COOH	4-O	-	-	ok
145	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₉ -COOH	4-O	-	-	ok
146	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-chExyl	6-H	5-H	(CH ₂) ₉ -COOH	4-O	-	-	ok
147	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₉ -COOH	4-O	-	-	ok

148	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-	ok
149	Phenyl-2,6-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	ok
150	Phenyl-6-Cl-3-COOH	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-	ok
151	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-O	Bis-2-hydroxyethylamin	ok
152	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	Bis-2-hydroxyethylamin	ok
153	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	Bis-2-hydroxyethylamin	ok
154	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₂ -N-(C ₂ H ₅) ₂	3-O	-	ok
155	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ -N-(C ₂ H ₅) ₂	4-O	-	ok

* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, daß ein Massenspektrum gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H⁺) nachgewiesen wurde.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ II Diabetes geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen eingesetzt werden.

5 Solche weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffe sind zum Beispiel Sulfonylharnstoffe (wie zum Beispiel Glimepirid, Glibenclamid), Glitazone (wie zum Beispiel Troglitazon, Rosiglitazon), alpha-Glucosidase-Hemmer (wie zum Beispiel Acarbose, Miglitol) oder Insuline.

10 Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der

15 Glykogenphosphorylase (GPa) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der
20 Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde. Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB,
25 Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen
30 auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL

Glykogen, sowie 10 µl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 µg Protein/ml) und 20 µl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 µl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (al (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung 10 gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben.

Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsubstanz 15 durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

20

Bsp.	% Hemmung bei 10 µM
1	87
2	73
3	75
4	79
5	77
12	92
20	35
29	78
30	76

31	86
41	50
44	11
46	36
47	46
49	13
51	36
53	22
60	36
70	86
75	41
80	50
84	44
89	90
90	34
100	78
101	93
102	14
106	35
111	88
112	100
116	100
117	99
118	70
119	97
120	40
122	12
128	95
147	88
149	76

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Experimenteller Teil:

5

Beispiel 1:

6-{2,6-Dichloro-4-[(2-chloro-benzoyl)-aminocarbamoyl]-phenoxy}-hexansäure

10 a) 6-(4-Acetylamino-2,6-dichloro-phenoxy)-hexansäureethylester

Zu einer Lösung von 15,0 g (68,1 mmol) N-(3,5-Dichloro-4-hydroxy-phenyl)-acetamid in 300 ml Aceton gibt man 13,3 ml (74,9 mmol) 6-Brom-hexansäureethylester und 52,1 g (160 mmol) Cäsiumkarbonat. Die Suspension wird 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend gibt man 600 ml Wasser hinzu, extrahiert zwei mal mit je 400 ml Dichlormethan und mit 400 ml MTB-Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wird ohne Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Rohausbeute: 30 g

b) 6-(4-Acetylamino-2,6-dichloro-phenoxy)-hexansäure

20

30 g Rohmaterial aus Stufe a) werden mit 800 ml 1 m Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 600 ml Wasser zugegeben und mit ca 80 ml Eisessig auf pH 5,5 gebracht. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und zwei mal mit je 40 ml Wasser nachgewaschen. Der Niederschlag 25 wird im Hochvakuum getrocknet und ergibt 14,6 g der gewünschten Verbindung.

c) 6-(4-Amino-2,6-dichloro-phenoxy)-hexansäure

7,5 g (22,4 mmol) 6-(4-Acetylamino-2,6-dichloro-phenoxy)-hexansäure in 140 ml 1 m

30 Kaliumhydroxid-Lösung in Methanol-Wasser (3:1) über Nacht unter Rückfluß gekocht. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird mit ca 30 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig auf pH 5 angesäuert. Das Gemisch wird 30 Minuten

im Eisbad gerührt und anschließend abgesaugt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch unter Verwendung von n-Heptan /Essigsäureethylester = 1/1 getrennt und ergibt 4,3 g (14,7 mmol, 66%) des gewünschten Produkts.

5 d) 6-{2,6-Dichloro-4-[(2-chloro-benzoyl)-aminocarbamoyl]-phenoxy}-hexansäure

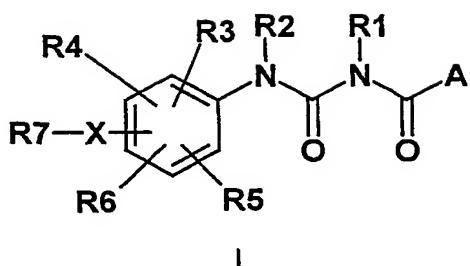
Zu einer Suspension von 10,0 g (34,2 mmol) 6-(4-Amino-2,6-dichloro-phenoxy)-hexansäure werden in 700 ml trockenem Acetonitril unter Schutzgasatmosphäre bei Raumtemperatur eine Lösung von 7,5 g (41,1 mmol) 2-Chlorbenzoylisocyanat in 300 ml Acetonitril zugegeben. Es wird 2 Stunden unter Rückfluß gekocht und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandenen Niederschlag wird abgesaugt und mit 50 ml Acetonitril nachgewaschen. Der Rückstand wird mit 100 ml Methanol verrührt, abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und bei 40°C unter Vakuum über Nacht getrocknet. Man erhält 13,7 g (28,9 mmol, 85 %) des gewünschten Produktes.

15 Schmelzpunkt: 171-173°C

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I.

5



worin bedeuten

10

A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkenyl, $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkynyl, $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkenyl, $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkynyl, $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkenyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkynyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylen, $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -Alkylen-COOH, $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -Alkylen-COO($\text{C}_1\text{-C}_7$)-alkyl, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl] $)_2$, $\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -Alkylen-NH $_2$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -Alkylen-NH($\text{C}_2\text{-C}_6$)-alkyl, $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -Alkylen-N[($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alkyl] $)_2$, NH-CO- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH- SO_2 -Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, CF_3 , OCF_3 , COOH, COO($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkyl oder CONH_2 substituiert sein kann;

15

20

25

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-

Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

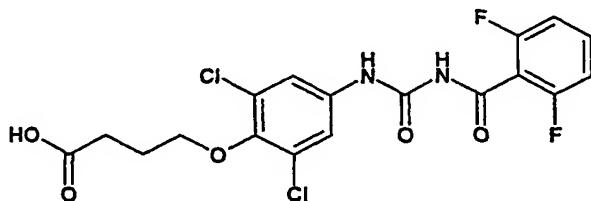
10 X O, S;

R7 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COOH, (C₆-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-B;

B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl-methyl oder Furyl, worin Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl-methyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl oder Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

wobei die Verbindungen der Formel



sowie Verbindungen der Formel I worin die Reste gleichzeitig bedeuten

A Phenyl;
 X O;
 5 R1 H;
 R7 -(C₁-C₄)-Alkyl-B;
 B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteraryl;

ausgenommen sind.

10

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

15 A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH(C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

30

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

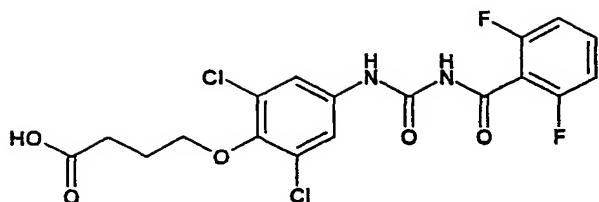
X O, S;

R7 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COOH, (C₆-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-B;

B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl-methyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl-methyl oder Furyl, worin Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl oder Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

wobei die Verbindungen der Formel



sowie Verbindungen der Formel I worin die Reste gleichzeitig bedeuten

5 A Phenyl;

X O;

R1 H;

R7 -(C₁-C₄)-Alkyl-B;

B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroaryl;

10

ausgenommen sind.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

15

A Phenyl, wobei der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;

20

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, Cl, F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, -COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

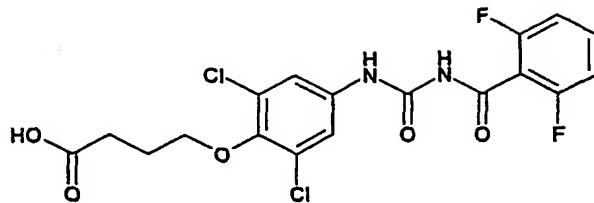
X O;

25

R7 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COOH, (C₆-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH₂;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

wobei die Verbindungen der Formel



ausgenommen ist.

5

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

6. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes.

15

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

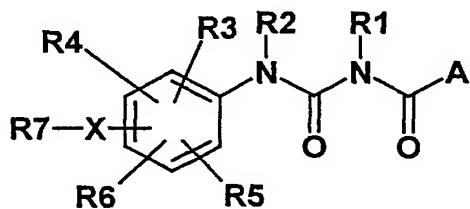
8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes.

25

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form 5 gebracht wird.

11. Verwendung der Verbindung der Formel I



10

worin bedeuten

A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

20

25

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

5 X O, S;

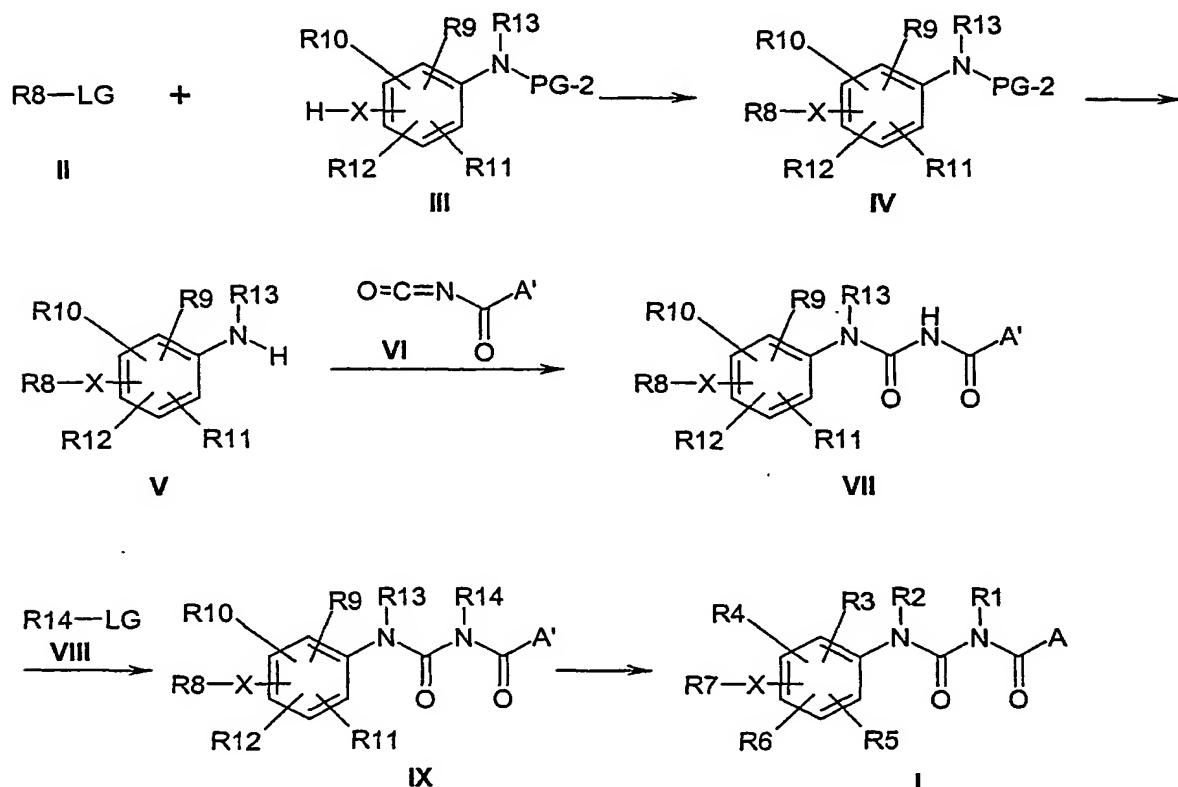
R7 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COOH, (C₁-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-B;

15 B (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl oder Furyl, worin Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl oder Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Herstellung eines Medikamentes zur Senkung des Blutzuckerspiegels.

25

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß man nach folgendem Formelschema



die Verbindung der allgemeinen Formel II.

R8-LG (II)

10

worin bedeuten

R8 (C₁-C₁₀)-Alkylen-COO-(PG-1), (C₆-C₁₀)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-(PG-2)₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CONH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-CON-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N-(PG-2)₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₁₀)-Alkylen-B'

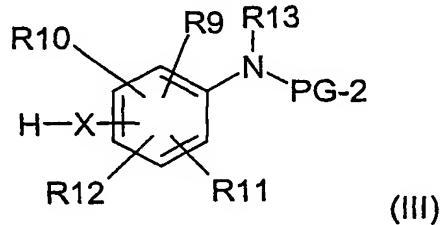
PG-1 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Ester, wie zum Beispiel (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl oder p-Methoxybenzyl;

PG-2 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Aminogruppen, wie zum Beispiel (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, die entweder beide Wasserstoffe oder nur ein Wasserstoffatom der Aminogruppe ersetzt;

B' (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, Phenyl, Pyrrolyl,
 10 Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl und Furyl worin Cycloalkyl, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Azetidinyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Pyridyl und Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, COO-(PG-1), COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-(PG-2)₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(PG-3), O-(C₁-C₆)-Alkyl
 15 substituiert sein können;

PG-3 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Alkohole, wie zum Beispiel Benzyl, Allyl, Tetrahydropyranol oder Tetrahydrofuranol;
 20 LG eine allgemein bekannte Austrittsgruppe, wie zum Beispiel Halogen, Arylsulfonyloxy oder Alkylsulfonyloxy;

mit Anilinen der allgemeinen Formel III
 25



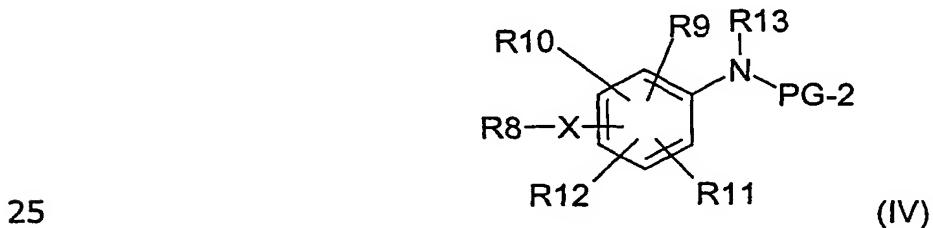
worin X und PG-2 die oben beschriebene Bedeutung haben und worin bedeuten

R9, R10, R11, R12 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, O-(PG-3), CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N-(PG-2)₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(PG-1), COO(C₁-C₆)-Alkyl, CON-(PG-2)₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N-(PG-2)₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, O-(PG-3), (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COO-(PG-1), COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CON-(PG-2)₂ substituiert sein kann;

R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(PG-1), (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl darstellt;

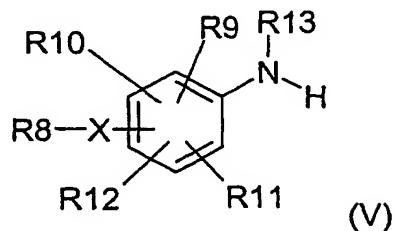
worin PG-1, PG-2 und PG-3 die oben beschriebene Bedeutung haben;

20 unter Verwendung einer Base, wie zum Beispiel Kalium- oder Cäsiumkarbonat, in einem organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Aceton oder Dimethylformamid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV



in denen X, R8, R9, R10, R11, R12, R13 und PG-2 die oben beschriebenen Bedeutung haben,
alkyliert

und diese anschließend durch selektive Abspaltung der Schutzgruppe PG-2 zu Verbindungen der allgemeinen Formel V

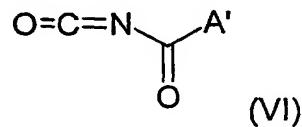


5

worin X, R8, R9, R10, R11, R12, und R13 die oben aufgeführten Bedeutungen haben;

umgesetzt und diese dann mit Isocyanaten der allgemeinen Formel VI

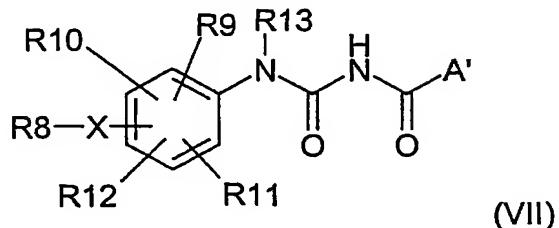
10



worin bedeuten

A' Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach
 15 substituiert sein kann mit F, Cl, Br, O-(PG-3), CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N-(PG-2)₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(PG-1), (C₀-C₆)-
 20 Alkylen-COO(C₁-C₆)-alkyl, CON-(PG-2)₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N-(PG-2)₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, O-(PG-3), (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COO-(PG-1), COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CON-(PG-2)₂ substituiert sein kann;

und PG-1, PG-2 und PG-3 die oben beschriebene Bedeutung haben,
zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII



5

worin X, R8, R9, R10, R11, R12, R13 und A' die oben beschriebenen Bedeutung haben;
umsetzt und falls R1 in Verbindungen der allgemeinen Formel I kein Wasserstoffatom
darstellt, diese weiterhin mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

10

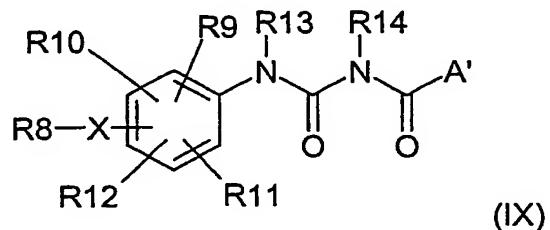
R14-LG (VIII)

worin LG die oben beschriebene Bedeutung hat und worin

R14 H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
15 (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(PG-1), (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

worin PG-1 die oben beschriebene Bedeutung hat;

unter Verwendung einer Base, wie zum Beispiel 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, so
20 zu Verbindungen der allgemeinen Formel IX



worin X, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 und A' die oben beschriebenen Bedeutung
25 haben,

alkyliert

und gegebenenfalls die vorhandenen Schutzgruppen in den Resten R8, R9, R10, R11,
5 R12, R13, R14, A' und B' abspaltet und gegebenenfalls die so erhaltenen
Verbindungen der Formel I durch Zugabe eines Äquivalentes der entsprechenden
Säure oder Base in deren Salze überführt.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/06030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C275/34 C07D295/08 C07D307/38 A61K31/19 A61K31/215
 A61K31/34 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 632 019 A (ZENECA LTD) 4 January 1995 (1995-01-04) page 20 -page 21 -----	1,2,4,6, 10
A	US 3 718 660 A (PLUMPE H ET AL) 27 February 1973 (1973-02-27) column 6 -column 14 -----	1,4-9,11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2001

Date of mailing of the international search report

13/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/06030

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0632019	A	04-01-1995	AT 158570 T CA 2126037 A DE 69405815 D DE 69405815 T JP 7017942 A US 5576334 A	15-10-1997 29-12-1994 30-10-1997 05-02-1998 20-01-1995 19-11-1996
US 3718660	A	27-02-1973	DE 1670945 A AT 288421 B AT 287733 B BE 723336 A CA 932728 A CH 516579 A CH 513873 A CH 516580 A CH 516578 A CS 158230 B CS 158229 B ES 359830 A ES 363815 A FI 50414 B FR 8220 M FR 1601129 A GB 1176288 A IE 32534 B NL 6815633 A NO 128111 B SE 362249 B SE 362430 B SE 365220 B YU 253868 A, B SE 336338 B	02-03-1972 15-01-1971 10-02-1971 05-05-1969 28-08-1973 15-12-1971 15-10-1971 15-12-1971 15-12-1971 15-10-1974 15-10-1974 16-06-1970 16-12-1970 01-12-1975 21-09-1970 10-08-1970 01-01-1970 05-09-1973 06-05-1969 01-10-1973 03-12-1973 10-12-1973 18-03-1974 31-03-1976 05-07-1971

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

■ nationales Aktenzeichen

PCT/EP .01/06030

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07C275/34 C07D295/08 C07D307/38 A61K31/19 A61K31/215
 A61K31/34 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 632 019 A (ZENECA LTD) 4. Januar 1995 (1995-01-04) Seite 20 -Seite 21 -----	1,2,4,6, 10
A	US 3 718 660 A (PLUMPE H ET AL) 27. Februar 1973 (1973-02-27) Spalte 6 -Spalte 14 -----	1,4-9,11

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

2. August 2001

13/08/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

■ nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06030

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0632019	A	04-01-1995	AT	158570 T	15-10-1997
			CA	2126037 A	29-12-1994
			DE	69405815 D	30-10-1997
			DE	69405815 T	05-02-1998
			JP	7017942 A	20-01-1995
			US	5576334 A	19-11-1996
US 3718660	A	27-02-1973	DE	1670945 A	02-03-1972
			AT	288421 B	15-01-1971
			AT	287733 B	10-02-1971
			BE	723336 A	05-05-1969
			CA	932728 A	28-08-1973
			CH	516579 A	15-12-1971
			CH	513873 A	15-10-1971
			CH	516580 A	15-12-1971
			CH	516578 A	15-12-1971
			CS	158230 B	15-10-1974
			CS	158229 B	15-10-1974
			ES	359830 A	16-06-1970
			ES	363815 A	16-12-1970
			FI	50414 B	01-12-1975
			FR	8220 M	21-09-1970
			FR	1601129 A	10-08-1970
			GB	1176288 A	01-01-1970
			IE	32534 B	05-09-1973
			NL	6815633 A	06-05-1969
			NO	128111 B	01-10-1973
			SE	362249 B	03-12-1973
			SE	362430 B	10-12-1973
			SE	365220 B	18-03-1974
			YU	253868 A, B	31-03-1976
			SE	336338 B	05-07-1971

THURG DAGE RI ANN K. WIESE

App. No. 10/795,863
Filed: March 8, 2004
Inventor: SCHOENAFINGER, et al.
Docket No. DEAV2003/0021 US NP
PRIOR ART